



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99803847.4

[45] 授权公告日 2004 年 8 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1161095C

[22] 申请日 1999.2.25 [21] 申请号 99803847.4

[30] 优先权

[32] 1998. 3. 11 [33] US [31] 60/077,627

[86] 国际申请 PCT/EP1999/001301 1999.2.25

[87] 国际公布 WO1999/047108 英 1999.9.23

[85] 进入国家阶段日期 2000.9.11

[71] 专利权人 尤尼利弗公司

地址 荷兰鹿特丹

[72] 发明人 S·R·巴罗 J·李

D·R·威廉斯

A·G·兹姆基维茨

审查员 卢立明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德 谭明胜

权利要求书 1 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 牙齿再矿化的口腔用组合物

[57] 摘要

提供一种用于牙齿再矿化的口腔用产品和方法。所述产品包括载体中含有水溶性磷酸钙盐或钙和磷酸盐的整体结合物的第一组合物(第一组合物的 pH 值小于 7), 和载体中含有碱性材料和氟离子源的第二组合物(第二组合物的 pH 值大于 7.5)。第一组合物和第二组合物在使用之前相互分开。当通过施加到牙齿上结合时, 第一组合物和第二组合物产生沉积到牙釉质上的羟基磷灰石。

1、一种用于牙齿再矿化的口腔用产品，其包括：

5 (i) 第一组合物，包含 0.01 ~ 30 wt%的水溶性磷酸钙或水溶性钙和磷酸盐的整体结合物，所述组合物的 pH 值的范围是 2.5 - 5.5；  
和

10 (ii) 第二组合物，包括 0.01 ~ 30 wt%的碱性材料和防龋有效量的氟化物离子源，第二组合物的 pH 值的范围是 7.2-11，且与第一组合物分开单独贮存，其方式避免磷酸盐与碱性材料之间的接触，其中碱性材料选自于碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氧化钙及其混合物。

2、权利要求 1 的产品，其中水溶性磷酸钙或水溶性钙和磷酸盐的整体结合物是磷酸氢一钙。

15 3、权利要求 1 的产品，其中第一组合物的 pH 值由于包含选自于过氧化氢、无机酸、C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>羧酸及其混合物的物质而产生的。

4、权利要求 1 的产品，其中整体结合物中的水溶性钙选自于氯化钙、硫酸钙和乙酸钙，且相应的磷酸盐选自于磷酸钠、磷酸铵和磷酸铵钠。

5、权利要求 1 的产品，其还包含 0.01 ~ 20 wt%的三氯苯氧氯酚。

20 6、权利要求 1 的产品，其还包含 0.01 ~ 20 wt%的锌盐。

## 牙齿再矿化的口腔用组合物

### 发明背景

#### 5 发明领域

本发明涉及口腔用组合物，和使用此类组合物用于牙釉质再矿化的方法。

#### 现有技术

10 口腔中，存在由牙釉质溶解下来的羟基磷灰石和来自唾液中天然形成物质的在牙齿上或牙齿中形成的羟基磷灰石之间的天然平衡。此平衡不断地发生变化。除其它因素外，它由日常饮食和身体状况所决定。如果所述平衡使得羟基磷灰石溶解，则出现被称为去矿化的生龋情况。如果所述平衡使得羟基磷灰石在去矿化釉质中形成，则它被称为再矿化。通过再矿化，前在的牙齿腐蚀，且龋齿能够通过自然方式  
15 减少或被消除。

很长时间以来已知的是，即使在低浓度下，提供氟化物的化合物也能够促进再矿化过程。由此它们减少了牙齿结构中前在的生龋条件。在从儿童期到青年期的发育过程中，氟化物是非常有效的。需要改进的治疗方法，特别是在成年年龄之后。

20 已经进行过这样的尝试，通过由饮食和洁齿剂方式引入钙和磷酸根离子来抑制和阻止龋齿的发展。该方法的明显障碍是保持了非沉淀形式的钙和磷酸根离子。提出了两相或独立分隔的钙和磷酸盐组合物。GB 1,408,922(Raff 等)提出双层管，第一部分装有含有氯化钙的牙膏，第二部分含有磷酸氢二钠。通过配制，组合物被混合，导致  
25 磷酸钙沉淀到牙齿上。

Tung 在美国专利 US 5,037,639 和 US 5,268,167 中报道了类似的方法。其中公开的恢复性组合物使用了非晶态磷酸钙或会形成悬浮于载体中的非晶态磷酸钙的溶液。据说合适的载体包括凝胶、口香糖、粉剂、漱口剂、碳酸盐溶液和牙膏。据说这些组合物具有长程结构；然而当它们在埃等级上测量时被认为是均相的。在生理学条件下，非晶态钙化合物具有高的溶解度、高的形成速率和高的转化成磷  
30 灰石的速率。形成和转化速率使得牙齿组织以更大的速度发生再矿

化。然而对于此类处理的功效已经产生怀疑。需要开发更好的体系。

因此，本发明的一个目的是提供一种口腔用产品和形成更坚固、更健康牙齿的方法。

5 本发明的另一目的是提供一种口腔用产品和无须借助于牙医由消费者能够完成的再矿化牙釉质的方法。

通过下面的概述和详述，本发明的这些和其它目的会变得更容易理解。

#### 发明概述

提供一种用于牙齿再矿化的口腔用产品，其包括：

10 (i) 第一组合物，包含约 0.01 ~ 约 30 wt%的水溶性磷酸钙或水溶性钙和磷酸盐的整体结合物，所述组合物的 pH 值小于 7；和

(ii) 第二组合物，包括约 0.01 ~ 约 30 wt%的碱性材料和防龋有效量的氟化物离子源，第二组合物的 pH 值大于 7.5，且与第一组合物分开单独贮存，其方式避免磷酸盐与碱性材料之间的接触。

15 发明详述

不同于许多现有技术，已经发现再矿化产品不需要在使用前在贮存体系中将钙与磷酸根离子分开。目前已经发现水溶性磷酸钙盐能够贮存于保持在低 pH 值的单一组合物中。该组合物在牙齿上沉积羟基磷灰石的活化作用通过将所述第一组合物与含有氟化物并具有高 pH

20 值的第二组合物混合而实现。

虽然不希望受到任何理论的限制，但是可推理出，通过依靠牙齿上的混合，第一组合物的水溶性磷酸钙与第二组合物的氟化物相互作用。第二组合物的碱性环境导致了氟磷酸钙非晶态盐的沉淀。在高 pH 值存在下，一钙盐的转化向下级联成二、八和最终氟化的羟基磷灰石。优选的氟化物应当仅存在于第二组合物中，以便其共沉淀成羟基磷灰石的元素。

本发明的两组合物的单独贮存可通过双层分配器来完成。美国专利 US 4,687,663(Schaeffer)公开了分别贮存过氧化物凝胶和碳酸氢盐糊剂的双层包装。在美国专利 US 5,038,963(Pettengill 等)和美国专利 US 5,020,694(Pettengill)中报道了用多层分隔泵包装，其体现于称为 Mentadent® Baking Soda & Peroxide 的美国产品中。

当然，本发明组合物的传递并不限制在单一多重分隔分配器，也

不限制在完全分离的隔区。分配器可以是一种体系，其呈相互完全分离但在一套内包装的两个单独的管的形式。由每一管出来的牙膏条被传递到牙刷上，在口腔内产生组合物的混合。传递也可由单一腔状管中进行，只是两组合物中的每一个都是并行接触定位但不相互混合的半固体条。产品的相对高的粘度阻止了或是 pH 值变化或是两条间组分的任何实质性转移。该技术的例子是由 Colgate® 以 Baking Soda & Peroxide 牌销售的美国产品。传递的另一方法可以是单一组合物，例如糊剂或凝胶，外部是碱性环境。磷酸一钙组合物分散遍及于碱性组合物，通过包封磷酸盐的涂盖层避免相互接触。通过水或唾液(渗入包封涂盖层，释放磷酸盐，以与碱性环境相互作用)的存在，在口腔中发生活化作用。

本发明第一组合物的关键组分是水溶性磷酸钙盐。术语“水溶性”指的是 25℃ 时在 100 ml 水中至少 0.1 g 的溶解度。最优选的是磷酸氢一钙，但是也具有潜在用途的是多元醇磷酸钙(例如甘油基磷酸钙)和磷酸一钙铵盐。水溶性钙和磷酸盐的整体组合物可被用作预形成的水溶性磷酸钙的替代物。术语“整体”指的是单独的水溶性钙盐和磷酸盐，其由溶液中可在溶液中就地或之后通过与第二组合物混合而复分解成磷酸钙。例举性钙盐包括卤化物、硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、糖和 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 羧酸盐。最优选的是氯化钙、硫酸钙和乙酸钙。整体中的配对磷酸盐可以是碱金属盐、铵盐或其混合物盐。其例子包括磷酸铵钠、磷酸钠、磷酸铵和磷酸钾。水溶性磷酸钙盐或整体的钙和磷酸盐存在的量(仅以钙和磷酸根离子的重量计)可以是第一组合物的 0.01 ~ 30 wt%、优选 0.1 ~ 20 wt%、最优选 1 ~ 10 wt%。

通过酸性环境保持磷酸盐在第一组合物中的溶解度。pH 值将小于 7、优选 1 ~ 6.5、更优选 1.8 ~ 6、最优选 2.5 ~ 5.5。

本发明的第二组合物要求一种碱性材料使得第二组合物的 pH 值大于 7、优选 7.2 ~ 11、更优选 8 ~ 10、最优选 8.5 ~ 9.5。适合于获得该 pH 值的碱性材料是碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙、氧化钙、氢氧化钠、氢氧化钾及其混合物。碱性材料的量可以是第二组合物的 0.1 ~ 60 wt%、优选 0.5 ~ 30 wt%、更优选 1 ~ 20 wt%、最优选 3 ~ 15 wt%。

第二组合物的另一重要组分是氟化物防龋化合物。此类氟化物的

例子是氟化钠、氟化钾、氟化钙、氟化镁、氟化亚锡、单氟磷酸亚锡、单氟磷酸钠和氟化铜。最优选的是氟化钠。这些氟化物源无论何处都应当释放约 25 ~ 约 5,000 ppm 的氟离子。防龋化合物通常存在的量是基于结合的第一和第二组合物的约 0.01 ~ 约 5 wt%、优选 0.1 ~ 2.5 wt%、最优选 0.2 ~ 1.5 wt%。

本发明的组合物可以呈或是牙膏、凝胶、粉剂或漱口剂的形式。组合物最优选地或是糊剂或是凝胶。特别合适的是磷酸盐被引入到凝胶中和碱性材料被引入到糊剂中。这些组合物可包括水或是无水的。

通过药物可接受载体传递磷酸盐以及碱性材料。术语“药物可接受载体”包括官能化组分如水、湿润剂、研磨剂、增稠剂、表面活性剂及其混合物。这些材料的总量可以是约 1 ~ 约 99 wt%、优选 20 ~ 80 wt%、最优选 30 ~ 60 wt%。

第一组合物中的酸度可通过与过氧化物例如过氧化氢、无机酸例如磷酸、盐酸、硝酸或硼酸和有机  $C_2$ - $C_{20}$  羧酸例如柠檬酸、苹果酸、乳酸、海藻酸、琥珀酸、酒石酸和抗坏血酸一起配制。也可使用可溶性盐类例如酒石酸氢钾、酸式柠檬酸钠、酸式磷酸盐和焦磷酸盐如磷酸一钠和焦磷酸二钠。酸度诱导物质的量是第一组合物的约 0.1 ~ 约 20 wt%、优选约 0.5 ~ 约 10 wt%、最优选 1.0 ~ 8 wt%。过氧化氢和磷酸是优选的物质。

载体中，水当其存在时的量可以是每一组合物的约 1 ~ 95 wt%、优选 20 ~ 60 wt%、最优选 30 ~ 50 wt%。当然一些配方可以是无水的。

湿润剂通常也以载体之一的形式存在。该类的例子是山梨糖醇、maltitol、甘露糖醇、丙三醇和聚乙二醇类(例如 Carbowax)。湿润剂的量可以是每一组合物的 1 ~ 60 wt%、优选约 5 ~ 约 50 wt%、最优选 10 ~ 40 wt%。

研磨剂通常存在于牙膏和一些凝胶中。这些可包括偏磷酸钠、磷酸二钙(其不被认为是水溶性磷酸盐)、焦磷酸钙、二氧化硅、氧化铝、白垩、不溶性碳酸氢盐及其混合物。研磨剂的量可以是每一组合物的约 1 ~ 约 80 wt%、优选 5 ~ 50 wt%。

增稠剂是能够包括在本发明组合物中的另一类型的载体。例举性增稠剂例如羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、黄芪胶、阿拉伯树胶、梧桐胶、藻酸盐、角叉菜胶、瓜尔胶、黄

原胶、角叉菜、淀粉、改性淀粉、Carbomers(交联的丙烯酸酯)及其混合物。无机物质也是合适的,特别是白炭黑(silica aerogels)和硅酸镁铝(例如 Veegum)。增稠剂的量可以是组合物的约 0.01~约 30 wt%、优选 0.1~20 wt%、最优选 0.5~15 wt%。

- 5 表面活性剂也被认为是在载体的定义范围内。表面活性剂可或是阴离子、非离子、阳离子或是两性的。最优选的是十二烷基硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠和十二烷基肌氨酸钠。表面活性剂的量是组合物的约 0.5~约 10 wt%、优选 0.8~5 wt%。

- 10 凝胶组合物由多种物质构造,这些物质可被表征为或是湿润剂或是表面活性剂。例如,典型的凝胶结构体是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,例如由 BASF Corporation 以商标 Pluronic® F88、F99、F108 和 F127 销售的那些。这些材料也称为 Poloxamers,且其用量是组合物的约 5~约 30 wt%、优选介于约 18~约 25 wt%。

- 15 香料也可存在于组合物中。这些香料可以基于绿薄荷油和薄荷油。其它香料的例子包括薄荷醇、丁香、冬绿、桉和洋茴香。香料存在于组合物中的浓度是约 0.1~约 5 wt%。

也可包括食品甜味剂,例如糖精、环磺酸钠、天冬甜素、乙酰舒泛、木糖醇及其混合物,其用量是组合物的 0.1~10 wt%。

- 20 结合有过氧化氢的凝胶组合物可包括多价整合剂,例如用于铁/亚铁离子以及其它过渡金属离子的整合的焦磷酸盐或其它磷酸盐,以增强过氧化氢的稳定性。多价整合剂也可被包括在糊剂组合物中,且存在的量是组合物的约 0.01~约 20 wt%。最优选的整合剂是焦磷酸四钠、三聚磷酸钠和六偏磷酸钠,所有这些都已知在较低 pH 值下是有效的,与钙离子具有小的亲合力。其它有机整合剂例如柠檬酸钠和  
25 柠檬酸锌也是有用的。

- 也可引入其它添加剂,例如防腐剂、硅氧烷、其它合成或天然聚合物诸如 Gantrez S97®、防牙垢活性物和防龋炎活性物。防牙垢剂中包括柠檬酸锌、焦磷酸四钠、焦磷酸二钠、焦磷酸二钾、焦磷酸四钾及其混合物。防龋炎活性物可包括百里酚、三氯苯氧氯酚、葡萄糖  
30 酸亚锡及其混合物。每一种上述组分的量将取决于它们的功能。通常这些物质中的每一种的量是组合物的约 0.01~约 20 wt%。

除了的操作实施例和比较例中或另外直接表述的地方,本说明书

中表示物质的量的所有数字都应当被理解成由“约”来修正。

下面的实施例将更详细地说明本发明的实施方案。除非另有说明，这里及所附权利要求中提及的所有份数、百分比和比例都是基于或是第一组合物或是第二组合物的重量。

5

#### 实施例 1

本发明的代表性例子是呈凝胶形式的第一组合物和呈糊剂形式的第二组合物。这些配方中的每一种在类似于美国专利 US 5, 038, 963 (Pettengill 等) 中公开的双层分配器的独立隔区内。

#### 凝胶组合物 1A

| 组分             | 重量百分比 |
|----------------|-------|
| 甘油             | 40.00 |
| Pluronic F-127 | 20.00 |
| 磷酸一钙一水合物       | 5.00  |
| 过氧化氢(35%的活性物)  | 4.285 |
| 磷酸             | 0.650 |
| 焦磷酸四钠          | 0.50  |
| FD&C Blue 1号   | 0.01  |
| 水              | 余量    |

10



糊剂组合物 1B

| 组分                   | 重量百分比 |
|----------------------|-------|
| 多元醇 II (70%的山梨糖醇)    | 40.50 |
| Syloid 63XX (水合二氧化硅) | 15.00 |
| 碳酸氢钠                 | 10.00 |
| Sylox 15X            | 6.00  |
| 聚乙二醇 1450 (PEG-32)   | 3.00  |
| 乙醇 38B               | 2.84  |
| 十二烷基硫酸钠              | 2.98  |
| 香料                   | 1.10  |
| 纤维素胶                 | 0.80  |
| 糖精钠                  | 0.54  |
| 薄荷醇                  | 0.50  |
| 氟化钠                  | 0.44  |
| 二氧化钛                 | 0.30  |
| 水                    | 余量    |

### 实施例 2

本发明的另一代表性体系是两部分牙膏。每一部分位于类似于实施例 1 的双层分配器中。

| 组分                   | 糊剂 2A (wt%) | 糊剂 2B (wt%) |
|----------------------|-------------|-------------|
| 山梨糖醇 (70%活性物)        | 28.50       | --          |
| Syloid 63XX (水合二氧化硅) | 20.00       | 18.0        |
| 甘油                   | 28.00       | 32.0        |
| 磷酸一钙                 | 6.49        | --          |
| 柠檬酸                  | 5.00        | --          |
| Syloid 244 (增稠二氧化硅)  | 3.00        | 0.5         |
| 黄原胶                  | 0.50        | --          |
| 氟化钠                  | --          | 0.44        |
| FD&C Blue 1 号        | 0.01        | --          |
| 碳酸氢钠                 | --          | 25.0        |
| 十二烷基硫酸钠              | --          | 1.5         |
| 羧甲基纤维素钠              | --          | 0.8         |
| 香料                   | --          | 1.0         |
| 二氧化钛                 | --          | 0.4         |
| 糖精钠                  | --          | 0.2         |
| 水                    | 余量          | 余量          |

糊剂 2A 的 pH 值约为 2.0。糊剂 2B 的 pH 值约为 9.0。这些中的  
 5 每一条状物被挤出到牙刷上。这些条状物被用来刷牙，于是它们相互混合。在混合过程中形成羟基磷灰石并沉积到牙齿上。

### 实施例 3

本发明的又一代表性体系是如下所述的两部分牙膏。每一部分位于类似于实施例 1 的双层分配器中。

| 组分                  | 糊剂 3A (wt%) | 糊剂 3B (wt%) |
|---------------------|-------------|-------------|
| 山梨糖醇 (70%活性物)       | 30.50       | --          |
| 氧化铝                 | 20.00       | 18.0        |
| 多元醇 II              | 10.00       | 32.0        |
| 苹果酸                 | 5.00        | --          |
| 磷酸一钙                | 4.50        | --          |
| Syloid 244 (增稠二氧化硅) | 3.00        | 0.5         |
| 黄原胶                 | 0.50        | --          |
| 氟化钠                 | --          | 0.44        |
| FD&C Blue 1 号       | 0.01        | --          |
| 碳酸氢钠                | --          | 25.0        |
| 十二烷基硫酸钠             | --          | 1.5         |
| 羧甲基纤维素钠             | --          | 0.8         |
| 香料                  | --          | 1.0         |
| 碳酸钠                 | --          | 0.4         |
| 糖精钠                 | --          | 0.2         |
| 水                   | 余量          | 余量          |

糊剂 3A 和 3B 的 pH 值分别约为 2 和 9。这些中的每一条状物被挤到牙刷上。这些条状物被用来刷牙，于是它们相互混合。在混合过程中形成羟基磷灰石并沉积到牙齿上。

### 实施例 4

本实施例说明了整体的钙和磷酸盐混合物在传递水溶性磷酸一钙组分方面的用途。用下面的组合物制备代表本发明第一组合物和  
10 第二组合物的单独的凝胶和糊剂配方。

凝胶组合物 4A

| 组分              | 重量百分比 |
|-----------------|-------|
| 甘油              | 40.00 |
| Pluronic F-127® | 20.00 |
| 过氧化氢(35%的活性物)   | 4.29  |
| 二水合氯化钙          | 2.10  |
| 磷酸氢二钠           | 1.00  |
| 磷酸(85%活性物)      | 1.50  |
| 柠檬酸钠            | 0.53  |
| FD&C Blue 1号    | 0.01  |
| 水               | 余量    |

糊剂组合物 4B

| 组分                  | 重量百分比 |
|---------------------|-------|
| 多元醇 II(70%的山梨糖醇)    | 40.50 |
| Syloid 63XX(水合二氧化硅) | 15.00 |
| 碳酸氢钠                | 10.00 |
| Sylox 15X           | 6.00  |
| 聚乙二醇 1450(PEG-32)   | 3.00  |
| 乙醇 38B              | 2.84  |
| 十二烷基硫酸钠             | 2.98  |
| 香料                  | 1.10  |
| 纤维素胶                | 0.80  |
| 糖精钠                 | 0.54  |
| 薄荷醇                 | 0.50  |
| 氟化钠                 | 0.44  |
| 二氧化钛                | 0.30  |
| 水                   | 余量    |

实施例 5

本发明的又一代表性体系是如下所述的两部分牙膏。每一部分位于类似于实施例 1 的双层分配器中。

凝胶组合物 5A

| 组分             | 重量百分比 |
|----------------|-------|
| 甘油             | 40.00 |
| Pluronic F-127 | 20.00 |
| 磷酸一钙一水合物       | 3.10  |
| 磷酸(85%活性物)     | 0.85  |
| 水              | 余量    |

糊剂组合物 5B

| 组分                  | 重量百分比 |
|---------------------|-------|
| 多元醇 II (70%的山梨糖醇)   | 46.68 |
| Syloid 63XX(水合二氧化硅) | 15.00 |
| 碳酸钠                 | 6.50  |
| Sylox 15X(水合二氧化硅)   | 6.00  |
| 聚乙二醇 1450(PEG 32)   | 5.00  |
| 乙醇 38B              | 2.84  |
| 十二烷基硫酸钠             | 2.98  |
| 香料                  | 1.00  |
| 纤维素胶                | 0.80  |
| 糖精钠                 | 0.50  |
| 薄荷醇                 | 0.50  |
| 氟化钠                 | 0.44  |
| 二氧化钛                | 0.30  |
| 水                   | 余量    |

5A 和 5B 的 pH 值分别约为 2.7 和 9.5。

5

实施例 6

本实施例说明了磷酸一钙在与溶解于醇中的三氯苯氧氯酚 (Triclosan) 一起的凝胶组合物中的用途。

凝胶组合物 6A

| 组分                   | 重量百分比 |
|----------------------|-------|
| 甘油                   | 40.00 |
| Pluronic F-127       | 20.00 |
| 醇 SDA 38B            | 5.00  |
| 磷酸一钙一水合物             | 1.55  |
| 磷酸(95%的活性物)          | 0.45  |
| 过氧化氢(35%的活性物)        | 4.29  |
| Irgacare® MP(三氯苯氧氯酚) | 0.67  |
| 水                    | 余量    |

糊剂组合物 6B

| 组分                  | 重量百分比 |
|---------------------|-------|
| 多元醇 II(70%的山梨糖醇)    | 46.68 |
| Syloid 63XX(水合二氧化硅) | 15.00 |
| 碳酸氢钠                | 10.00 |
| Sylox 15X(水合二氧化硅)   | 6.00  |
| 聚乙二醇 1450(PEG 32)   | 3.00  |
| 乙醇 38B              | 2.84  |
| 十二烷基硫酸钠             | 2.98  |
| 香料                  | 1.10  |
| 纤维素胶                | 0.80  |
| 糖精钠                 | 0.54  |
| 薄荷醇                 | 0.50  |
| 氟化钠                 | 0.44  |
| 二氧化钛                | 0.30  |
| 水                   | 余量    |

6A 和 6B 的 pH 值分别约为 2.7 和 9.2。

实施例 7

- 5 在凝胶组合物中使用磷酸一钙显示另一实施例。这里三氯苯氧氯酚被引入到具有升高 pH 值的糊剂组合物中，用于与凝胶最终结合。

## 凝胶组合物 7A

| 组分             | 重量百分比 |
|----------------|-------|
| 甘油             | 40.00 |
| Pluronic F-127 | 20.00 |
| 过氧化氢(35%活性物)   | 4.29  |
| 磷酸一钙一水合物       | 3.10  |
| 磷酸(95%活性物)     | 0.85  |
| 水              | 余量    |

## 糊剂组合物 7B

| 组分                   | 重量百分比 |
|----------------------|-------|
| 多元醇 II               | 38.50 |
| Syloid 63XX(水合二氧化硅)  | 30.00 |
| IPA*                 | 15.00 |
| 碳酸钠                  | 7.00  |
| Sylox 15X(水合二氧化硅)    | 2.00  |
| 乙醇 38B               | 2.84  |
| 十二烷基硫酸钠              | 2.98  |
| 香料                   | 1.30  |
| Irgacare® MP(三氯苯氧氯酚) | 0.55  |
| 糖精钠                  | 0.54  |
| 纤维素胶                 | 0.80  |
| 薄荷醇                  | 0.50  |
| 氟化钠                  | 0.44  |
| 二氧化钛                 | 0.30  |
| 水                    | 余量    |

7A 和 7B 的 pH 值分别约为 2.7 和 9.2。

5

## 实施例 8

通过体内和体外试验来评价本发明的磷酸钙再矿化技术。下面列出结果。

## A) 动物龋齿

实验设计概述：用生龋细菌感染 Sprague Dawley 鼠，然后用实验产品的浆料对其处理三周。也用高糖生龋食物喂养动物。在处理阶段的最后，通过作为一级防龋齿功效变量的总的牙釉质龋齿发生率来评价牙齿的生龋情况。

5 总的牙釉质龋齿发生率 - NaF 形式的 1100 ppm F

| 试验单元                                   | N  | MEAN±SEM   |
|--|----|------------|
| 非氟化物 BS+P 牙膏*                          | 40 | 35.83±1.33 |
| NaF BS+P 牙膏**                          | 40 | 28.63±1.70 |
| NaF BS+P 牙膏 + Ca 和 PO <sub>4</sub> *** | 40 | 24.23±1.27 |

\*没有氟化物的两相二氧化硅基碳酸氢钠 (Baking Soda) + 过氧化物牙膏。

\*\* 具有来自 NaF 的 1,000 ppm 氟离子的两相二氧化硅基碳酸氢钠 (Baking Soda) + 过氧化物牙膏。

10 \*\*\* 具有 1,200 ppm 的 Ca、8,000 ppm 的 PO<sub>4</sub> 和 1,100 ppm 的 F 离子的 NaF 两相二氧化硅基碳酸氢钠 (Baking Soda) + 过氧化物牙膏。

由该表中可以看出，在龋齿防护方面氟化钠配方明显好于非氟化物对照剂。更有效的是氟化钠与在体系 (根据本发明的且具体表现在实施例 1 中) 中的钙和磷酸盐结合使用。

15 B) 体外再矿化研究

实验设计概述：制备人的牙釉质样本，使其受到人工龋齿状损害。在处理阶段开始之前测试样本的起始表面硬度。循环处理方法由 21 天内的处理、再矿化和去矿化阶段构成。在处理方法的最后，测试样本的表面硬度。Vickers 硬度值的变化 ( $\Delta$ VHN) 表示由试验产品提供的再矿化程度。

20

体外再矿化 (NaF 形式的 1100 ppm F)

| 试验单元                                       | N  | $\Delta$ VHN MEAN±SEM |
|--|----|-----------------------|
| 非氟化物 BS+P 牙膏*                              | 18 | -6±2                  |
| NaF 牙膏**                                   | 18 | 22±2                  |
| NaF BS+P 牙膏 + Ca 和 PO <sub>4</sub> ***     | 18 | 30±3                  |
| NaF BS+P 牙膏 + Ca、PO <sub>4</sub> 和柠檬酸锌**** | 18 | 35±4                  |

\*没有氟化物的两相二氧化硅基碳酸氢钠 (Baking Soda) + 过氧化物



牙膏。

\*\* 氟化钠二氧化硅基牙膏(具有 1,100 ppm 氟离子的 USP 参考标准)。

\*\*\* 具有 1,200 ppm 的 Ca、8,000 ppm 的  $PO_4$  和 1,100 ppm 的 F 离子的 NaF 两相二氧化硅基碳酸氢钠 (Baking Soda) + 过氧化物牙膏。

\*\*\*\* 具有 1,200 ppm 的 Ca、8,000 ppm 的  $PO_4$ 、1,100 ppm 的 F 离子和 6,000 ppm 的 Zn(以 2% 的柠檬酸锌形式)的 NaF 两相二氧化硅基碳酸氢钠 (Baking Soda) + 过氧化物牙膏。

由体内研究中可知,正如所期望的那样,氟化钠好于无氟化物对照剂。与仅含有氟化钠的相同体系相比,根据本发明的和如实施例 1 的体系中所示的钙和磷酸盐的引入明显提高了牙齿的硬度。通过进一步加入柠檬酸锌,可证实硬度有更大的提高。

体外再矿化(单氟磷酸钠形式的 1500 ppm F)

| 试验单元                          | N  | $\Delta VHN$ MEAN $\pm$ SEM |
|-------------------------------|----|-----------------------------|
| 非氟化物 BS+P 牙膏*                 | 18 | 32 $\pm$ 2                  |
| MFP 牙膏**                      | 18 | 41 $\pm$ 3                  |
| MFP BS+P 牙膏 + Ca 和 $PO_4$ *** | 18 | 49 $\pm$ 3                  |

\*没有氟化物的两相二氧化硅基碳酸氢钠 (Baking Soda) + 过氧化物牙膏。

\*\* MFP 二氧化硅基牙膏(具有 1,500 ppm 氟离子的 USP 参考标准)。

\*\*\* 具有 2,500 ppm 的 Ca、16,000 ppm 的  $PO_4$  和 1,500 ppm 的 F 离子的 MFP 两相二氧化硅基碳酸氢钠 (Baking Soda) + 过氧化物牙膏。

正如所期望的那样,在提高牙齿硬度方面,单氟磷酸钠好于无氟化物的对照剂。根据本发明的钙和磷酸盐的引入明显增强了单氟磷酸钠的活性。

上述说明书和实施例说明了本发明所选择的实施方案。由于本领域熟练人员可被启发得出各种变化和改进,因此所有变化和改进都在本发明的实质和范围内。